

⑨日本国特許庁

⑩特許出願公開

公開特許公報

昭53—40779

⑪Int. Cl.²

C 07 D 295/10

A 61 K 31/445

識別記号

A A B

A B N

A C F

A C G

⑫日本分類

16 E 431.1

30 C 2

30 G 133.311

30 H 11

30 H 333

30 H 332

30 H 321

庁内整理番号

7169—44

7057—44

6617—44

5727—44

5727—44

5727—44

5727—44

⑬公開 昭和53年(1978)4月13日

発明の数 5

審査請求 未請求

(全 10 頁)

⑭光学活性トルペリゾン、その製造法並びにそれを含有する治療用薬剤

⑮特 願 昭51—113385

⑯出 願 昭51(1976)9月21日

⑰発 明 者 古田康彦

東京都文京区大塚二丁目10番3号

同 中村敬太

和光市下新倉806番地 石塚ハ

ウス23号

⑱発 明 者 田代泰久

横浜市鶴見区仲通り二丁目70番1号

⑲出 願 人 日本化薬株式会社

東京都千代田区丸の内1丁目2番1号

⑳代 理 人 弁理士 竹田和彦

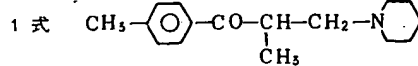
最終頁に続く

明 細 書

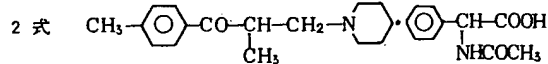
1. 発明の名称

光学活性トルペリゾン、その製造法並びにそれを含有する治療用薬剤

2. 特許請求の範囲



で表わされる光学活性トルペリゾンおよびその酸付加塩。



で表わされる光学活性トルペリゾン・アセチルフエニルグリシン塩。

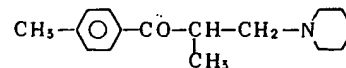
3 d l -トルペリゾンと光学活性アセチルフエニルグリシンを溶媒中で反応させ、生成した2種のジアステレオアイソマーをその溶媒に対する溶解度の差を利用して分離し、次いで各々のジアステレオアイソマーから光学活性トルペリゾンを回収することを特徴とする光学活性トルペリゾンおよびその酸付加塩の製造法。

4 d -トルペリゾンおよびその酸付加塩を含有する中枢性筋弛緩剤。

5 l -トルペリゾンおよびその酸付加塩を含有する鎮咳抗喘息及び末梢循環改善剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は下記式で表わされる光学活性トルペリゾン(化学名; 2, 4'-ジメチル-3-ビペリジンプロピオン)、その酸付加塩およびその製造法並びにそれを含有する治療用薬剤に関するものである。



トルペリゾン(d l -体)は pórszátz ら(1961)により実験動物で中枢性の骨格筋弛緩作用を有することが発見され、臨床的にも各種疾患に基づく痙性麻痺に対し有効性が確認され現在治療薬として用いられているものである。一方トルペリゾンは末梢血管拡張作用を有し、本化合物の発明国であるハンガリーでは末梢動脈疾患の循環改善薬として臨床的に用いられている。こ

他の作用として、トルベリゾンには日本における臨床試験中に医師により鎮咳、抗喘息作用があることが発見され、実験動物でも持続性の気管拡張作用を有することが認められた。しかしこのように一つの化合物が多方面の疾患に治療効果を示すことは、薬理作用に対し高い選択性が要求される医薬品では必ずしも望ましいことではない。即ち医薬品の薬理作用はたとえそれが治療効果であっても他の疾病に用いた場合は副作用となる。例えばトルベリゾンの血管拡張作用は抗痙攣剤として用いた場合は副作用となり、抗痙攣作用は抗喘息剤に用いた場合は副作用となる。

そこで本発明者らはこれらの薬理作用の分化をすべく、トルベリゾンの化学構造変換、dI-体の光学分割等により得た化合物の薬理作用の検討を試みた結果、dI-体の光学分割により得られる光学活性体はトルベリゾンの主たる薬理作用を二分することを発見した。光学的に活性な化合物が各々の対掌体により薬理作用に差

この際L-アセチルフェニルグリシンを使用すればI-トルベリゾンが難溶性ジアステレオアイソマーとして析出し、d-トルベリゾンが易溶性ジアステレオアイソマーとして溶液中に残る。

またD-アセチルフェニルグリシンを使用すればd-トルベリゾンが難溶性ジアステレオアイソマーを形成し、I-トルベリゾンが易溶性ジアステレオアイソマーとなる。

本発明に用いる溶媒としては、難溶性および易溶性ジアステレオアイソマーが室温から沸点の間で溶解し、濃縮、冷却あるいは他の溶媒の添加によって難溶性ジアステレオアイソマーが晶析する溶媒であれば特に制限はないが、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンのようなケトン類が好ましく、就中アセトンが特に好ましい。

また晶析温度は使用する溶媒の沸点以下であればよく、特に0℃ないし50℃の範囲が好ましい。

があることは一般に認められているところであり、通常はその一方が薬理作用を有し、他方は無効又は極めて弱い作用しか示さないものであるが、本化合物のように一つの化合物の有している多面的な薬理作用が光学分割により二分されることは全く予測し得ないことである。

またトルベリゾンの光学活性体を用いることにより、期待する薬効の選択性を高めることができ、大量服用時の副作用の発現を軽減させることができることは特筆に値することである。

次に本発明について更に詳細に説明する。

先ずdI-トルベリゾンの光学分割は適当な溶媒中被分割剤に光学活性アセチルフェニルグリシンを作用させて、2種類のジアステレオアイソマーを生成させ、その溶解度の差を利用して、その溶液をさらに濃縮するか、冷却するかあるいは溶解度を減少させる溶媒を加えるなどにより難溶性のジアステレオアイソマーを選択的に晶出させ、固液を分離させることによって行われる。

晶析に際しては特に種を加える必要はないが、晶析をすみやかに行うためには難溶性ジアステレオアイソマーの微量を種として加えるのがよい。使用する分割剤の量はdI-トルベリゾンに対して必ずしも1当量でなくてもよい。例えば0.5当量を使用すれば難溶性ジアステレオアイソマーのみが晶析し、残りの溶液中には対掌体のトルベリゾンのみが溶存し、また0.5当量以上、場合によっては1当量以上用いても難溶性のジアステレオアイソマーを晶析し、残りの溶液中には対掌体のトルベリゾンと分割剤の光学活性アセチルフェニルグリシンのみが溶存しており、分割剤を1当量使用したときと同様に光学分割される。

被分割物質であるd-およびI-トルベリゾン混合物はd-体およびI-体が等量混合したものに限らず、いずれか一方の光学活性トルベリゾンがその対掌体に対して等量以上含まれていてもよい。

かくして難溶性の結晶としてあるいは残りの溶

液中より得られた各々のジアステレオアイソマーは常法により、例えばアルカリ水溶液と有機溶媒で振盪し、有機溶媒から光学活性トルペリゾンを、アルカリ水層を塩酸で酸性にすることにより光学活性アセチルフェニルグリシンをそれぞれ回収することができる。

なお本発明によって得られるトルペリゾンとアセチルフェニルグリシンのジアステレオアイソマーは全て新規化合物である。次にその物理化学的性質を示す。

ジアステレオアイソマー	融点	比旋光度
1-トルペリゾン	115-116.5°C	($\alpha_D^{21.6}$ +48.4°C=1, メタノール)
d- " D-	"	(α_D^{20} -48.1°C=1, メタノール)
l- " D-	結 晶	(α_D^{26} -77.5°C=1, メタノール)
d- " L-	結 晶	(α_D^{26} +77.4°C=1, メタノール)

次に d-、l-、および dl-トルペリゾンの実験動物に対する薬理作用について比較検討した結果を記載する。

1. 中枢性筋弛緩作用

(1) 最大電撃けいれん

マウスに試料 (d-、l-および dl-) ト

明らかなように d-体は強直性痙攣は発現せず死亡例も認められなかったが、dl-、l-体は痙攣を誘発させ死亡例も認めた。l-体の痙攣誘発、死亡頻度は dl-体に比してやや少なかった。

第1表

		用 量 (mg/kg)	動物数	強直性痙攣 (%)	死 亡 (%)
試 験 群	d- 体	50	11	0	0
	dl- 体	50	11	45.5	45.5
	l- 体	50	11	54.6	72.7
対 照 群		-	17	100	100

(4) ヘキソバルビタール睡眠延長作用

マウスに試料 100 mg/kg を皮下投与し、30分後にヘキソバルビタールナトリウムを 100 mg/kg 腹腔内に投与し睡眠を生じさせ、正向反射が回復するまでの時間を求めた結果を第3図に示す。第3図から明らかなように試験群は対照群に比し統計的に有意に睡眠時間を延長させたが、その強さは d-、

トルペリゾン、以下同じ) 100 mg/kg を皮下投与後、両眼球間に 2000V, 50 mA, 0.2 秒の電気刺激を与え痙攣を誘発させ、回復するまでの時間を求めた。結果は第1図に示した。第1図から明らかなように d-、l-、および dl-体とも対照群に比し著明に痙攣持続時間を短縮させたが、l-体は d および dl-体に比し作用は弱い。

(2) ペンチレンテトラゾール痙攣

マウスに試料を 100 mg/kg 皮下投与し、30分後にペンチレンテトラゾールを 100 mg/kg 腹腔内投与し痙攣を誘発させ死亡に至る時間を求めた。結果を第2図に示す。第2図から明らかなように抗痙攣作用の強さは、d-、dl-、l-体の順序であった。

(3) ニコチン痙攣

マウスに試料を 50 mg/kg 皮下投与し、30分後にニコチン 2 mg/kg を静脈内注射し痙攣を誘発させ強直性痙攣の発現率と死亡率を求めた。結果は第1表に示す。第1表から

dl-、l-体の順序であった。

(5) 神 經 伝 導

トノサマガエルの坐骨神経を摘出し、5本の電極 (記録用2本、刺激用2本、接地用1本) に置く、記録用電極と刺激電極との間のブールに試料溶液を灌流適用 (7分間) し、刺激電極よりの 0.1 Hz、パルス幅の超最大刺激により発生した活動電位を記録電極を介しオシロスコープ上に記録した。結果は第4図に示した。第4図から明らかなように薬物適用後の活動電位の抑制率は l-体 3.8%、dl-体 6.8%、d-体 8.4% で神経伝導に対する作用は d-、dl-、l-体の順に強力であった。

(6) 脊 髄 反 射

エーデル麻酔下でネコを脊椎固定装置に固定し、脊椎の C₁と C₂の間で切断し以後人工呼吸を行なり、坐骨神経を切断し、その中枢端を電気刺激し、同側の L₇の前根からの反射電位を誘導しブラウン管オシロスコープにて観察、連続撮影装置で写真撮影した。単シナプ

ス脊髄反射(MSR)は電位振幅の大きさにより、多シナプス脊髄反射(PSR)は電位の面積により変化度を比較した。試料5mg/kgを投与した後のMSR, PSRの経時的变化を第5図に示す。d-体はPSR, MSRを投与5分後でそれぞれ23%, 60%抑制したが、l-体の抑制度はPSR7%, MSR42%であった。またl-体の作用はPSRで10分、MSRで30分で完全に回復したが、d-体の場合はともに60分後でも完全に回復しなかった。即ち、脊髄反射に対する作用は抑制度、持続時間ともにl-体よりd-体の方が強力である。

(7) 貧血性除脳固縮

ラットの両側総頸動脈をエーテル麻酔下で結紮した後、橋の中央部に基底動脈の血流を高周波メスで凝固し、固縮を誘発させる。伸展した前肢に筋電図用記録電極を刺入し、筋電図上のパルス数を指標にして固縮の緩解度を表わした。試料5mg/kgを大腿静脈にカニ

図および第7図から明らかなように平均血圧下降度では、試料3mg/kgではd-, dl-, l-体間に差を認めないが、1mg/kgではl-体が最も強く、次いでdl-体で、d-体が最も作用が弱い。血圧回復の半減期ではl-体が著るしく大きい、即ちl-体が最も持続的な降圧作用を示す。これに対しd-体の降圧作用はほとんど一過性である。dl-体はd-体よりやや半減期が大きいがl-体に比べると持続性は著るしく短い。

(2) 大腿動脈血流量

ベントバルビタール麻酔犬の上行大腿動脈部位に非観血型のプローブを装着し、短形波電磁流量計により血流量を測定する。試料はマイクロシリンジを用いて4秒間で近接動注した。結果は第8図に示した。試料は用量(30, 100, 300μg)に依存して血流量を増大し、その作用はl-体が最も強力に次いでdl-体であり、d-体が最も弱い作用を示した。

ュレーションしたポリエチレンチューブを介して投与した。結果は第2表に示した。第2表から明らかなように抑制作用はd-体が最も強く、次いでdl-体であり、l-体は最も作用が弱かった。

第2表

試料	筋電図パルス抑制率(%)			
	ラットNo1	No2	No3	平均
d-体	76.0	69.7	84.1	76.6
dl-体	48.7	49.4	71.1	56.4
l-体	23.6	11.0	11.0	15.2

2. 血圧降下作用および血管および気管拡張作用

(1) ラット血圧

ウレタン麻酔下で右側頸動脈にポリエチレンカニューレを挿入し、血圧を電気血圧計で測定した。試料は大腿静脈にカニュレーションしたポリエチレンチューブを介して静脈内に注入した。試料の1および3mg/kg注射時の平均血圧下降度および血圧回復の半減期をそれぞれ第6図および第7図に示した。第6

(3) 気管内圧

ベントバルビタール麻酔犬の気管内に水バールンを巻きつけた特製気管チューブを挿入し、その内圧変化を低圧トランスジューサーを介して電気血圧計で測定する。試料は静脈内に投与した。第9図に気管内圧に対するd-, dl-およびl-体の用量と作用とのその関係を、第10図にこの時の持続時間を示した。第10図から明らかなようにl-体は最大弛緩反応および持続時間とも最も作用が強く、次いでdl-, d-体の順位であるが、特にd-体の作用は一過性であった。

3. 急性毒性

試料の急性毒性をマウスの静脈内注射で観察し、50%致死量(LD50)を求めた。d-体は5秒以内に呼吸停止により死亡するが痙攣は示さない。l-体は挙尾反応、疾走痙攣を生じ投与後1分以内に呼吸停止で死亡する。dl-体はl-およびd-体の混合型の症状を示す。LD50(mg/kg)は第3表の通りである。

第3表

試料	LD ₅₀ (mg/kg)
d-体	3.4
dl-体	4.0
l-体	5.3

薬理作用の総括

トルペリゾンのd-、dl-およびl-体の薬理作用を中枢性筋弛緩作用と血管および気管平滑筋に対する薬理作用の試験項目で比較すると次の如くなる。

1 中枢性筋弛緩作用

- | | |
|-----------------------|-----------------|
| (1) 最大電撃けいれん抑制 | $d \geq dl > l$ |
| (2) ベンチレンテトラゾールけいれん抑制 | $d > dl > l$ |
| (3) ニコチンけいれん抑制 | $d > dl > l$ |
| (4) ヘキソバルビタール睡眠延長 | $d > dl > l$ |
| (5) 神経伝導抑制 | $d > dl > l$ |
| (6) 脊髓反射抑制 | $d > l$ |
| (7) 貧血性除脳固縮 | $d > dl > l$ |

は上記主薬にpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、賦形剤を添加し常法により、凍結乾燥を行い、凍結乾燥注射剤を作ることができる。

経口用固形製剤を調製する場合は主薬に賦形剤、更に必要に応じて、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤、安定剤を加えた後、常法により、錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を作ることができる。

経口液状製剤を調製する場合には主薬に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて、常法によりシロップ剤、およびドライシロップ剤を作ることができる。

光学活性トルペリゾンの投与量は従来のdl-体および上記の各種動物実験の成績から成人1日量150~450mgを経口または非経口投与すればよい。

次に実施例により光学活性体の製造法について具体的に説明する。

実施例1

- (a) dl-トルペリゾン塩酸塩 7.046g (0.250モル)

特開昭53-40779(5)

2 血圧降下作用および血管並びに気管拡張作用

- | | |
|--------------|--------------|
| (1) 血圧降下作用 | $l > dl > d$ |
| (2) 降圧持続時間 | $l > dl > d$ |
| (3) 末梢血管拡張作用 | $l > dl > d$ |
| (4) 気管拡張作用 | $l > dl > d$ |

3 急性毒性 (LD₅₀ 値)

$l > dl > d$

以上に示した如く、dl-トルペリゾンの有する主たる二つの薬理作用はd-、l-体に光学分割することにより二つに分離することが可能となった。一方の光学活性体をそれぞれ選択利用することにより、副作用の発現を少なくするとともに主薬効果の増大を期待することができ、臨床に極めて有用である。

即ちd-体およびその酸付加塩、例えば塩酸塩、硫酸塩等は中枢性筋弛緩剤として、またl-体およびその酸付加塩は鎮咳、抗喘息および末梢循環改善剤と有用である。

本発明で得られる光学活性トルペリゾンおよびその酸付加塩をヒトに投与する場合の剤形は経口、注射、のいずれでもよく、注射剤を調整する場合

ル)を10%苛性ソーダ水溶液425mlと混合し、ベンゼン250mlずつで3回抽出し、ベンゼン層を合し、水500mlで洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥し、ベンゼンを留去すると、油状のdl-トルペリゾンが得られる。

この油状物61.34g (0.250モル)とD-アセチルフェニルグリシン48.30g (0.250モル)をアセトン1200mlと混合し、加熱溶解後、氷冷し、次いでこれにd-トルペリゾン・D-アセチルフェニルグリシン塩0.10gを加え、氷冷下に一夜放置する。

析出した白色針状晶をろ過し、アセトン30mlで洗浄し、乾燥すると、 $[\alpha]_D^{20} - 5.02^\circ$ (C=1, メタノール)のd-トルペリゾン・D-アセチルフェニルグリシン塩0.122モル)が得られる。この結晶50.00gをアセトン400mlから再結晶すると、 $[\alpha]_D^{20} - 48.0^\circ$ (C=1, メタノール)のd-トルペリゾン・D-アセチルフェニルグリシン塩

38.23%が得られる。

融 点 115 — 116.5℃

元素分析 ($C_{26}H_{34}N_2O_4$ として)

実測値 C: 70.98%, H: 7.59%, N: 6.41%

理論値 C: 71.21%, H: 7.81%, N: 6.39%

(b) (a)で得られたd-トリルベリゾン・D-アセチルフェニルグリシン塩10.00gを10%炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解し、ベンゼン20mlずつで3回抽出し、抽出液を合し、水50mlで洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥する。

硫酸ナトリウムを除去し、母液に塩化水素を飽和したベンゼン溶液を白色結晶が析出なくなるまで加え、氷冷後、母液を少量のベンゼンで洗浄すると、 $[\alpha]_D^{20} + 3.08^\circ$ (C=1, 水)のd-トリルベリゾン塩酸塩4.40gが得られる。

融 点 171.5 — 172℃

元素分析 ($C_{16}H_{23}NO \cdot HCl$ として)

実測値 C: 68.5%, H: 8.47%, N: 4.77%

元素分析 ($C_{26}H_{34}N_2O_4$ として)

実測値 C: 71.52%, H: 7.83%, N: 6.22%

理論値 C: 71.21%, H: 7.81%, N: 6.39%

この結晶10.00gを実施例1(b)と同様に処理すると $[\alpha]_D^{20} - 3.09^\circ$ (C=1, 水)のl-トリルベリゾン塩酸塩4.90gが得られる。

融 点 169.5 — 170℃

元素分析 ($C_{16}H_{23}NO \cdot HCl$ として)

実測値 C: 68.57%, H: 8.45%, N: 4.80%

理論値 C: 69.18%, H: 8.58%, N: 4.97%

実施例3

油状のd-トリルベリゾン6.13g(0.025モル)に、D-アセチルフェニルグリシン4.83g(0.025モル)、メチルエチルケトン20mlを加え、加温して溶解する。

溶液を冷蔵庫中で一夜冷却し、析出した結晶を母液を乾燥すると、 $[\alpha]_D^{27} - 6.30^\circ$ (C=1, メタノール)のd-トリルベリゾン・D-アセチルフェニルグリシン塩5.61g(0.0116モル)が得られる。この結晶5.00gをアセトン50

理論値 C: 68.19%, H: 8.58%, N: 4.97%

実施例2

油状のd-トリルベリゾン6.134g(0.025モル)にL-アセチルフェニルグリシン2.415g(0.025モル)、アセトン600mlを加え、加熱溶解する。

氷冷後、l-トリルベリゾン・L-アセチルフェニルグリシン塩0.10gを種晶として加え、氷室で一夜放置すると白色針状晶が析出してくる。結晶を母液を乾燥し、アセトン30mlで洗浄し、乾燥すると、 $[\alpha]_D^{20} - 4.95^\circ$ (C=1, メタノール)のl-トリルベリゾン・L-アセチルフェニルグリシン塩2.35g(0.0536モル)が得られる。

融 点 112 — 114.5℃

このジアセチルオアインマー2.000gをアセトン170mlから再結晶すると、 $[\alpha]_D^{20} + 4.83^\circ$ (C=1, メタノール)のl-トリルベリゾン・L-アセチルフェニルグリシン塩1.809gが得られる。

融 点 115 — 116.5℃

mlから再結晶すると、 $[\alpha]_D^{27} - 5.01^\circ$ (C=1, メタノール)のd-トリルベリゾン・D-アセチルフェニルグリシン塩3.24gが得られる。

この結晶3.00gを用いて、実施例1(b)と同様に処理すると、 $[\alpha]_D^{25} - 2.99^\circ$ (C=1, 水)のd-トリルベリゾン塩酸塩1.49gが得られる。

融点 169-170℃

実施例4

d-トリルベリゾン塩酸塩5部を蒸留水20部に溶解し、除菌フィルターで母液を通過後、無菌状態で小瓶(50mg/瓶)に分注し、凍結乾燥する。本剤は使用に際し蒸留水で希釈し、注射液とする。

実施例5

l-トリルベリゾン塩酸塩1kg、乳糖650g、トウモロコシデンプン300g、ポリビニルピロリドン40g及びシステイン塩酸塩10gを充分混合し、アセトン:イソプロパノール(4:1v/v)混液250mlを加えニーダーで練合する。練合物をフラッシュミル(不二パウダー社製)で造粒し、透過式乾燥機で40℃で乾

練し、20メッシュの篩を用いて篩過する。篩過した顆粒にステアリン酸マグネシウム1部を加えて混合し、直径8.0mmのR型の枠でロータリー打錠機RTM-S-30（菊水製作所製）により1錠200mg、エルペカー硬度計硬度4〜5kgになるように打錠した。得られた錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース12部、プロピレングリコール4部、酸化チタン0.5部、蒸留水83.5部からなるコーティング液で約4分の重量が増加するまで被覆し、コーティング錠を得た。

4. 図面の簡単な説明

第1図は マウス最大電撃痙攣に対するd-、l-、およびdl-トリルペリゾンの抑制作用の比較を、

第2図は ペンチレンテトラゾールによるマウスの痙攣死亡時間に対するd-、l-およびdl-トリルペリゾンの抑制作用の比較を、

第3図は ヘキソバルビタールによるマウスの

第10図は d-、dl-およびl-トリルペリゾンによる気管内圧減少の持続時間を図示したものである。

特許出願人 日本化薬株式会社

特開 昭53-40779(7)

睡眠時間に対するd-、l-、およびdl-トリルペリゾンの増強作用を、

第4図は 摘出カエル坐骨神経活動電位に対するd-、dl-およびl-トリルペリゾンの抑制作用の比較を、

第5図は 脊椎ネコの多シナプス反射(PSR)、単シナプス反射(MSR)に対するd-およびl-トリルペリゾンの抑制作用を、

第6図は ラット降圧作用のd-、dl-およびl-トリルペリゾンの作用比較を、

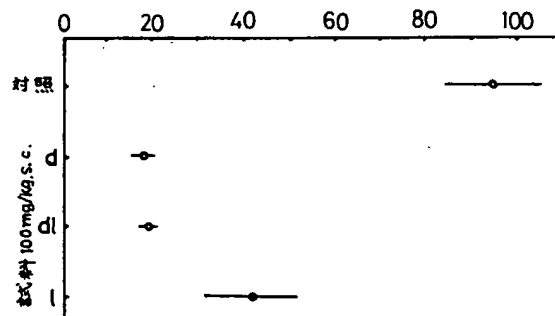
第7図は d-、dl-およびl-トリルペリゾンによるラット血圧降下持続時間(回復の半減期)の比較を

第8図は ベントバルビタール麻酔犬の大腿動脈血流量に対するd-、dl-、およびl-トリルペリゾンの作用比較を

第9図は ベントバルビタール麻酔犬におけるd-、dl-およびl-トリルペリゾンによる気管内圧減少作用を

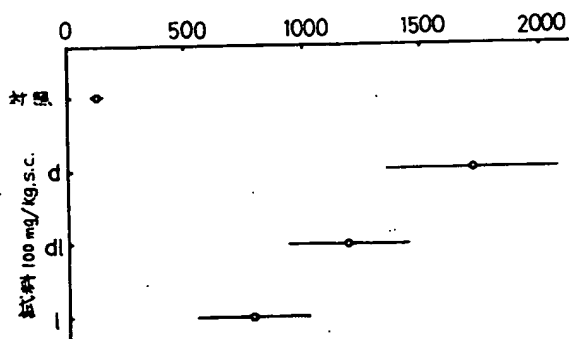
第1図

最大電撃痙攣作用時間 (sec)

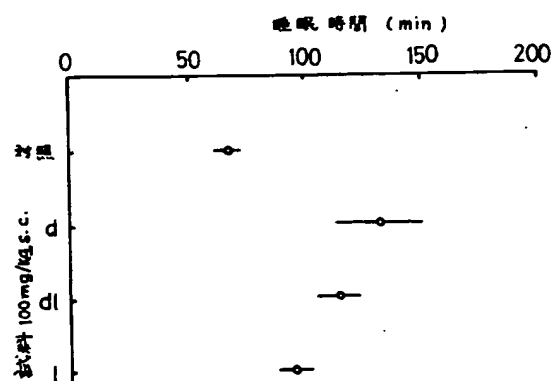


第2図

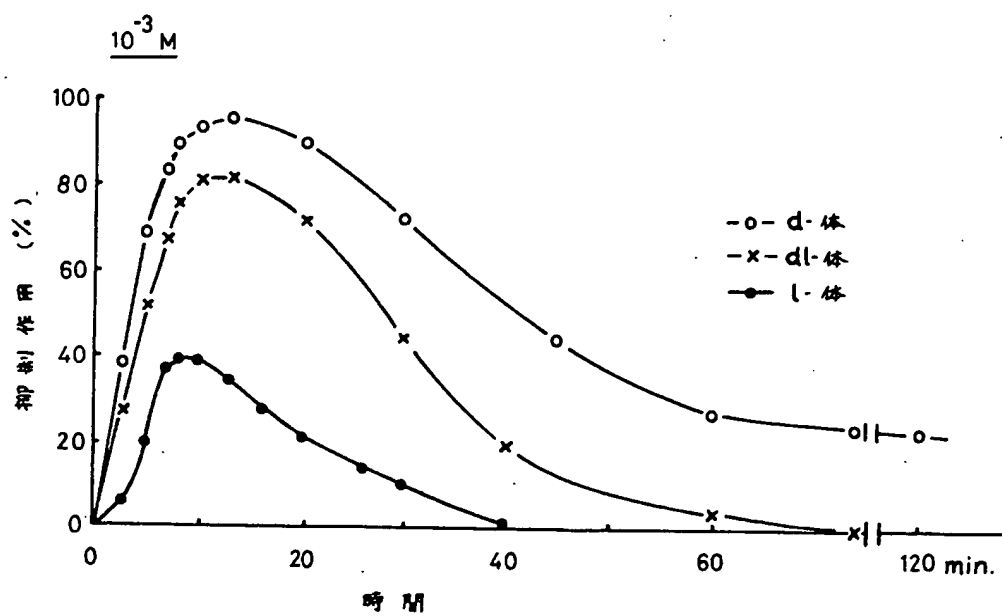
死亡時間 (sec)

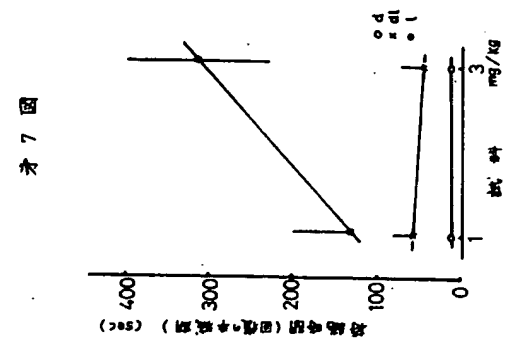
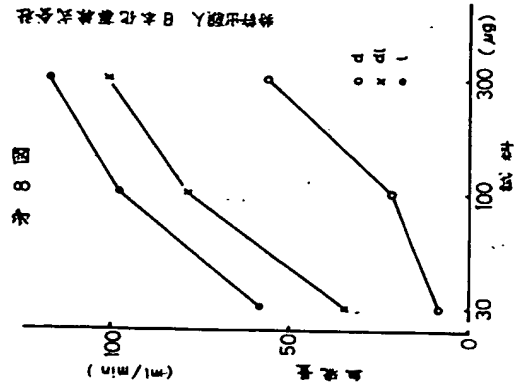
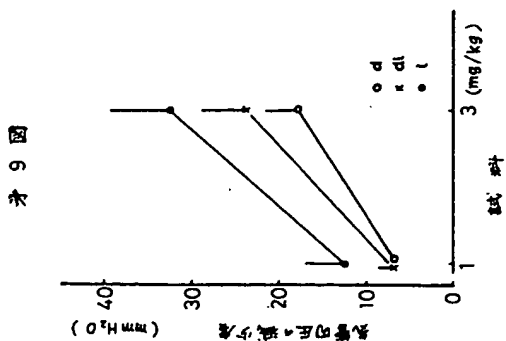
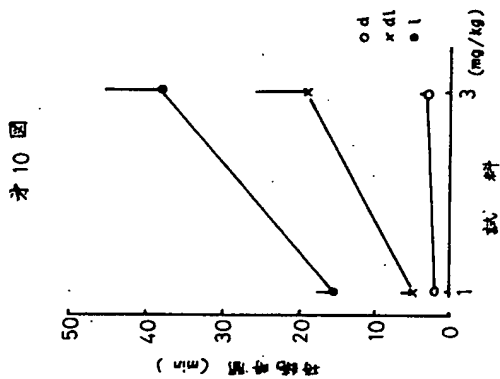
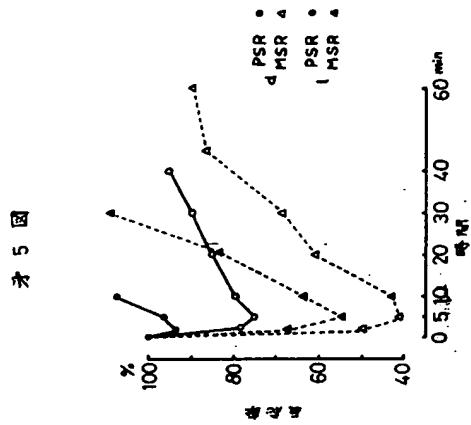
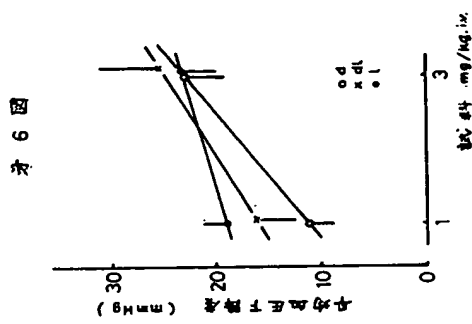


才 3 圖



才 4 圖





第 1 頁の続き

⑦発 明 者 青木茂

東京都豊島区上池袋三丁目22番
3号

同 長嶋孝司

鴻巣市大間1249番地60号

補 正 の 内 容

手 続 補 正 書

昭和52年9月21日

特許庁長官 船 谷 善 二 殿

1. 事 件 の 表 示 昭和51年特許願第113385号

2. 発 明 の 名 称 光学活性トルペリゾン、その製造法並びにそれを含有する治療用薬剤

3. 補 正 を す る 者
事件との関係 特許出願人
東京都千代田区丸の内一丁目2番1号
(408) 日本化薬株式会社
代表者 取締役社長 近 藤 尚 三

4. 代 理 人
東京都千代田区丸の内一丁目2番1号
日本化薬株式会社内
(6126) 弁理士 竹 田 和 彦

5. 補正命令の日付 (自 発)

6. 補正により増加する発明の数 な し

7. 補 正 の 対 象 明細書の「発明の詳細な説明」の欄

8. 補 正 の 内 容 別 紙 の 通 り



1. 明細書、2ページ、7～8行の「ビペリジン」を「ビペリジン」に訂正する。
2. 同、3ページ、7行目の「必ずしも」を「必ずしも」に訂正する。
3. 同、同ページ、下から3行目の「光学活性体は」を「光学活性体が」に訂正する。
4. 同、5ページ、11行目の「ジアセテレオアイソマー」を「ジアステレオアイソマー」に訂正する。
5. 同、6ページ、10行目の「アイソマーを」を「アイソマーが」に訂正する。
6. 同、9ページ、1行目の「複環は」を「複環が」に訂正する。
7. 同、10ページ、5行目の「置く、」を「置く。」に訂正する。
8. 同、同ページ、下から4行目の「行なり、」を「行なり。」に訂正する。
9. 同、13ページ、6行目及び10行目の「著

るしく」を「著しく」に訂正する。

10. 同、同ページ、下から8行目の「短形」を「矩形」に訂正する。
11. 同、14ページ、7～8行の「その関係」を「関係」に訂正する。
12. 同、16ページ、下から4行目の「改善剤と」を「改善剤として」に訂正する。
13. 同、同ページ末行の「調整」を「調整」に訂正する。
14. 同、18ページ、下から8行目の「戸越し」を「戸取し」に訂正する。
15. 同、同ページ、下から5行目の「D-アセチル、フェニルグリシン塩」を「D-アセチルフェニルグリシン塩」に訂正する。
16. 同、20ページ、下から10行目の「 -42.5° 」を「 $+42.5^\circ$ 」に訂正する。
17. 同、同ページ、下から6行目の「ジアセテレオアイソマー」を「ジアステレオアイソマー」に訂正する。
18. 同、22ページ、5行目の「 -22.9° 」を

「 $+22.9^\circ$ 」に訂正する。

19. 同、25ページ、2行目の「持続時間を」を「持続時間をそれぞれ」に訂正する。

以上